

AUS DEM INSTITUT FÜR CHIRURGISCHE FORSCHUNG

Vorstand: Prof.Dr.Dr.W. BRENDEL

Das Zentralnervensystem der Ratte in der Nebennierenrinden-
insuffizienz

Biochemische Untersuchungen

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt

und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt

von

Svante Horsch

aus

Feldrennach

1973

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. W. Brendel

Mitberichterstatter:

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: ..4.12.1973.....



Meinen Eltern

I N H A L T
=====

	Seite
A. <u>Einleitung</u>	1
B. <u>Methodik</u>	3
C. <u>Ergebnisse</u>	9
I. a) Elektrolyt- und Wassergehalt im Hirngewebe und Serum von Kontroll- tieren und adrenaletomierten Tieren.	9
I. b) Elektrolyt- und Wassergehalt im Hirngewebe und Serum adrenalet- tomierter Tiere nach Substitution von Aldosteron und DOCA.	20
I. c) Elektrolyt- und Wassergehalt im Hirngewebe und Serum adrenalet- tomierter Tiere nach Gabe von Dexamethason.	24
II. Enzymaktivitäten im Hirngewebe von Kontrollen, adrenaletomierten und substituierten Tieren.	27
D. <u>Diskussion</u>	33
1. Elektrolyt- und Wasserveränderungen des ZNS in der Nebennierenrinden- insuffizienz.	33
2. Bedeutung der Enzyme des ZNS in der Neben- niereninsuffizienz	35

3. Elektrolyt- und Wasserveränderungen 36
des ZNS nach Substitution mit Aldo-
steron, DOCA und Dexamethason.
4. Steroidwirkung auf das experimentelle 38
Hirnödem.

E. Zusammenfassung 46

Literatur 48

A. Einleitung

Verschiedene Methoden zur experimentellen Hirnödeme-
erzeugung, z.B. die Hypothermie (56), nach Commotio
(54), die Hemmung des aktiven Ionentransportes mit
Hilfe von 2,4 Dinitrophenol (2) oder die kontrollierte
Blutdrucksenkung durch Ganglienblockade (65) oder die
Injektion des Antimetaboliten 6-Aminonikotinamid (3)
ergaben jeweils mehr oder weniger miteinander über-
einstimmende Resultate, die durch eine Natrium- und
Wasseraufnahme im Hirngewebe, - manchmal einhergehend
mit einer Kaliumverarmung des Hirngewebes - chrakteri-
siert waren. Vor allem das Dinitrophenolödem weist da-
rauf hin, daß für die Ödementstehung die Hemmung des
aktiven Ionentransportes mitverantwortlich ist. In die-
sem Modell konnte die intrazelluläre Lokalisierung des
Ödems nachgewiesen werden.

Pathophysiologisch können für die Entstehung des Hirn-
ödems je nach Ursache nach KLATZO (40) im wesentlichen
zwei verschiedene Mechanismen verantwortlich gemacht
werden, wobei unter Umständen beide miteinander kombi-
niert sein können:

- a) die Störung der "Blut-Hirnschranke" beim vasogenen
Ödemptyp,
- b) die Störung des intermediären, energieliefernden
Stoffwechsels beim zytologischen oder metabolischen
Ödemptyp.

Auf Grund klinischer Beobachtungen bei der operativen Behandlung Hirntumorkranker, die mit Glukokortikoiden behandelt wurden (31, 35, 41, 53), ist aufgefallen, daß Steroide die Entstehung eines Hirnödems im perifokalen Tumorbereich vermindern können. Das legte die Vermutung nahe, daß neben anderen Organen auch das Zentralnervensystem ein Zielorgan für Nebennierenrindenhormone ist.

Die klinische Bedeutung der Steroidtherapie beim Hirnödem nimmt ständig zu, wenngleich bisher praktisch wenig Hinweise für mögliche Wirkungsmechanismen vorliegen. Deshalb erschien es zunächst vordringlich, der Frage nachzugehen, welche Wirkung der Steroidhormonmangel auf das Zentralnervensystem hat und ob sich mögliche Veränderungen durch Gabe von mineralo- oder glukokortikoiden Steroiden verhindern lassen.

Diese Fragen sollten anhand von Elektrolytmessungen im Plasma und Gewebe geprüft werden, außerdem wurden Aktivitätsmessungen von Enzymen des Zitratzyklus durchgeführt um Hinweise für eine mögliche Beteiligung des Energiestoffwechsels zu erhalten.

B. Methodik

Die Versuche wurden an 136 männlichen Albinoratten (Sprague-Dawley) mit einem Gewicht von 240 ± 20 g durchgeführt.

Die Tiere erhielten vor und während des Versuchs Altro-min-Trockenfutter und Leitungswasser ad libitum, sofern sie nicht einer besonderen Versuchsgruppe angehörten. Sie wurden unter vollklimatischen Bedingungen in Sammelkäfigen gehalten.

Die bilaterale Adrenalektomie wurde in Chloralhydratnarkose (360 mg/kg) retroperitoneal durchgeführt. Zum Versuch wurden 8 Kollektive gebildet, wie aus Tab. 1 zu ersehen ist.

Zur Kontrolle der erfolgreich durchgeführten Adrenalektomie wurden die Tiere 8 Tage nach der Operation dreimal täglich im Abstand von 3 Stunden mit 13 ml einer 0,45 %igen NaCl-Lösung mittels einer Magensonde belastet (54). Während der Belastungsperiode erhielten die Tiere weder Futter noch Trinkwasser. Sie befanden sich in Stoffwechselkäfigen, wo die Urinmenge fraktioniert aufgefangen und bestimmt werden konnte. In die weitere Versuchsfolge wurden nur Tiere aufgenommen, die mindestens oder mehr als die Hälfte der verabreichten NaCl-Lösung retinierten, was als Ergebnis einer erfolgreich durchgeführten Adrenalektomie angesehen wurde.

Tab. 1:

Einteilung der Versuchstiere:

<u>Kollektiv</u>	<u>Behandlung</u>	<u>Trinkwasser</u>
A intakte Tiere (14)	.-.	Leitungswasser
B intakte Tiere (14)	.-.	0,2 % NaCl
C adrenalekt. T. (14)	.-.	0,2 % NaCl
D adrenalekt. T. (15)	.-.	0,9 % NaCl
E adrenalekt. T. (11)	100 µg Aldost. in wässriger Lösung	0,2 % NaCl
F adrenalekt. T. (11)	100 µg Aldost. in Sesamölsuspension	0,2 % NaCl
G adrenalekt. T. (10)	32 µg Dexamethason /die in wässr.Lösung	0,2 % NaCl
H adrenalekt. T. (10)	9,6 mg/kg/die DOCA	0,2 % NaCl

Die unbehandelten Kontrolltiere von Kollektiv A wurden sofort getötet, die Tiere von Kollektiv B mit 0,2 %iger NaCl-Lösung als Trinkwasser nach ca. 10 Tagen.

Sofort nach der Kochsalzbelastung wurde mit der Steroids substitution begonnen (Kollektiv E bis H). Die Substitution wurde 10 Tage lang durchgeführt, anschließend wurden die Tiere mittels Scherenschlag durch Entbluten aus den Karotiden getötet.

Das Blut wurde aufgefangen, zentrifugiert und im Serum die Natrium- und Kaliumkonzentration bestimmt. Das Gehirn wurde in toto entfernt, nach Durchtrennung des Hirnstamms unmittelbar hinter dem Kleinhirn, und in toto verwendet. Die Hirnhäute und umgebenden Blutgefäße wurden sorgfältig entfernt.

In getrennten Versuchen wurden die entsprechenden Enzymaktivitäten bestimmt, wobei nur die Hirnrinde verwendet wurde.

Zur Substitution wurden Aldosteron, Desoxycorticosteronacetat (DOCA) und Dexamethason (Dexa) verwendet.

Aldosteron = Aldocorten, Fa. Ciba AG, Wehr, Baden.
DOCA = Cortiron-Depot, Fa. Merck KG, Darmstadt.
Dexa = Decadron, Fa. Sharp & Dohme, München.

Bestimmungsmethoden

Um die Serumkonzentration von Natrium und Kalium zu ermitteln, wurde das gewonnene Blut 10 Minuten lang bei 3000/min zentrifugiert und das Serum abpipettiert. Hieraus wurden die Elektrolyte nach entsprechender Verdünnung flammenphotometrisch mit dem Eppendorf-Flammenphotometer bestimmt (54).

Zur Bestimmung des Elektrolyt- und Wassergehaltes im Hirngewebe wurde das Gehirn sofort nach dem Töten des Tieres in luftdicht verschließbare Wägeschälchen von vorher bestimmtem Gewicht verbracht und gewogen, anschließend bei 110° Celsius 48 Stunden lang getrocknet und erneut gewogen. Die Differenz aus Frischgewicht und Trockengewicht ergibt den Gewebswassergehalt (54).

Nun wurde das Gewebe gemörsert und erneut 24 Stunden bei 110° Celsius getrocknet. In 0,75 n HNO₃ wurde unter Luftabschluß 6 Tage lang extrahiert. Nach geeigneter Verdünnung erfolgte die Elektrolytbestimmung wiederum mit dem Eppendorf-Flammenphotometer.

Zur Berechnung der absoluten Volumenzunahme des Gehirns wurde die von ELLIOT und JASPER angegebene Gleichung herangezogen (27):

$$\frac{\text{d H}_2\text{O} \quad \%}{\text{T. G.} \quad \%} \times 100$$

Hierbei bedeutet $d H_2O$ die Differenz im Hirnwassergehalt zwischen Kontrolltieren und experimentellen Vergleichskollektiven und T G (%) das Trockengewicht des experimentellen Vergleichskollektivs.

Als Parameter für die Elektrolytverteilung zwischen Hirngewebe und Serum, wurde der Natrium- und Kaliumverteilungsquotient von Gewebe und Serum angesehen:

$$Q_{Na, K} = \frac{Na_{Gehirn} \text{ (od. } K_{Gehirn} \text{) (meq/kg F.G.)}}{Na_{Serum,} \text{ (od. } K_{Serum} \text{) (meq/l)}}$$

wobei F.G. Frischgewicht bedeutet.

Zur statistischen Sicherung der Ergebnisse wurde der t-Test nach Student durchgeführt. Es wurde eine Regressionsfunktion berechnet, um die gegenseitige Abhängigkeit zweier verschiedener Parameter zu sichern. Die Standardabweichung des Mittelwertes $s_{\bar{x}}$ wurde zur statistischen Kontrolle der Fehlerbreite herangezogen.

Zur Enzymaktivitätsbestimmung wurden folgende Enzyme ausgewählt:

NADP-Isocitratdehydrogenase (IDH), Glutamatdehydrogenase (GLDH), Glutamat-Oxalacetattransaminase (GOT), Malatdehydrogenase (MDH), Pyruvatkinase (Pk) und Lactatdehydrogenase (LDH).

Die Bestimmungen wurden in enzymatischen U.V.-Tests (Photometer Eppendorf) durchgeführt (10).

Die Enzymaktivitäten wurden nur in der Hirnrinde untersucht.

Die Extraktzubereitung für die Enzymbestimmung war wie folgt:

Es wurde ein isotoner Saccharosepuffer, der auf einen pH von 7,40 eingestellt war und ein hypotoner Phosphatpuffer von 152 mosm mit einem pH von 7,38, verwendet.

Zur Extraktion wurden pro 10 mg Gewebe 0,16 ml Puffer zugesetzt. Die Extraktion erfolgte in 4 Stufen:

1. Ansatz: Das Gewebe wird 10 min mit Saccharosepuffer im Verhältnis 1 : 16 im Eisbad mit einem Glas-Teflon-Potter 473 zerkleinert und anschließend im Eisbad 20 min extrahiert, bei 15000 U./min in der Ultrazentrifuge (Spinco, Fa.Beckman) 5 min lang zentrifugiert. Der Überstand ergibt den Extrakt I. Das Sediment wird trocken getupft und im
2. Ansatz mit der gleichen Menge an Saccharosepuffer wieder 20 min lang im Eisbad mit Teflonrührer extrahiert, 5 min bei 15000 U./min zentrifugiert. Der Überstand ergibt Extrakt II. Das Sediment wird trocken getupft und im
3. Ansatz mit Phosphatpuffer wieder im Verhältnis 1 : 16 in flüssigem Stickstoff zermörsert. Das Pulver wird in

den Glaspotter überführt und wieder 20 min lang mit Teflonrührer im Eisbad extrahiert. Es wird anschließend zentrifugiert, der Überstand ergibt Extrakt III. Das Sediment wird wieder trocken getupft und im

4. Ansatz mit der gleichen Menge an Phosphatpuffer wieder 20 min lang im Eisbad mit Teflonrührer extrahiert. Nach dem Zentrifugieren ergibt der Überstand den Extrakt Nr. IV.

Die so gewonnenen Überstände werden gepoolt.

C. Ergebnisse

- I. a) Elektrolyt- und Wassergehalt im Hirngewebe und Serum von Kontrolltieren und von adrenalectomierten Tieren:

Die Adrenalectomie von Ratten führt im Hirngewebe zu einer signifikanten Zunahme des Natrium- und Wassergehaltes ($p_{Na, H_2O} < 0,001$). Der absolute Kaliumgehalt verändert sich nicht signifikant.

Die Serum-Natriumkonzentration nimmt um 6,3 mval/l ab, die Serum-Kaliumkonzentration steigt um 2,39 mval/l an, das bedeutet einen Anstieg um etwa 50 %.

Diese Befunden entsprechen den Serumveränderungen, wie sie bei der Nebennierenrindeninsuffizienz in der Klinik bekannt sind.

Bei den Kontrolltieren und den Tieren der Gruppe C errechnet sich zwischen dem Hirngewebswassergehalt und dem Natriumverteilungsquotienten eine Regressionsfunktion $y = 74,03 + 13,52 x$; der Korrelations-Koeffizient beträgt $r = 0,97$ (Abb. 4).

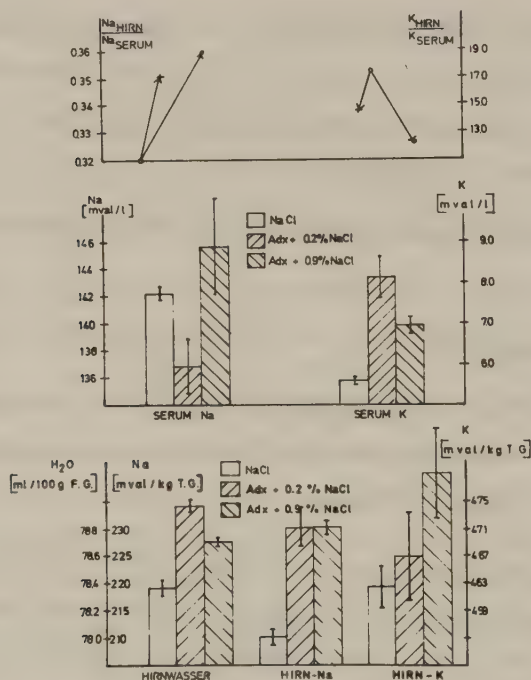


Abb. 1: Wasser, Natrium und Kaliumgehalt im Gehirn von Kontrollen, adrenalectomierten Tieren mit 0,2 % NaCl und 0,9 % NaCl als Trinkwasser (unterer Teil der Abb.).
 Mittlerer Teil der Abb.: Die Serumkonzentrationen derselben Tiere.
 Oberer Teil der Abb.: Die Natrium- und Kaliumverteilungsquotienten von Kontrollen, adrenalectomierten Tieren mit 0,2 % NaCl und 0,9 % NaCl als Trinkwasser.

Die relative Wasseraufnahme von 0,93 % im Gehirn der adrenaletomierten Tiere bedeutet eine absolute Volumenzunahme des Gesamthirns von 4,43 %, unter der Voraussetzung, daß nach Adrenaletomie das Trockengewicht des Gehirns keine Veränderung erfahren hat.

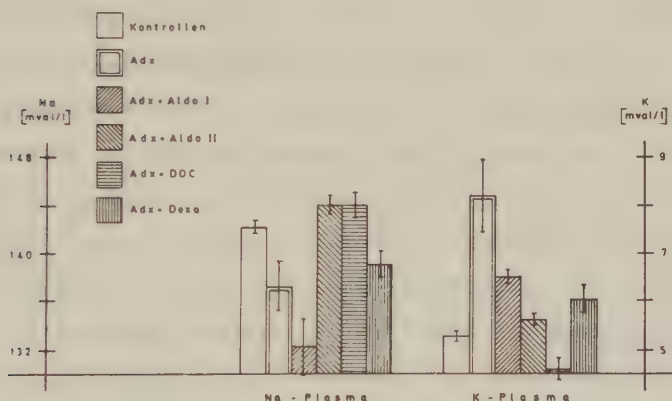


Abb. 2: Natrium- und Kaliumkonzentration im Serum, in mval/l.

Adx = adrenaletomierte Tiere mit 0,2 % NaCl als T.w., Kollektiv C
 Aldo I = Tiere von Kollektiv E.
 Aldo II = Tiere von Kollektiv F.
 DOC = Tiere von Kollektiv H.
 Dexa = Tiere von Kollektiv G.

In Abb. 4 und 5 wurde als Parameter für den Konzentrationsgradienten zwischen Gewebe und Plasma der Natrium- und Kaliumverteilungsquotient errechnet (s. Tab. 5) und gegen den Gewebswassergehalt aufgetragen. Man ersieht daraus, daß eine Wassereinlagerung im Gehirn mit einer Zunahme des Natriumkonzentrationsquotienten einhergeht, was eine Abnahme des Gradienten bedeutet. Dieser Parameter mag als Hinweis dienen für das Verhalten der intra-extrazellulären Elektrolytgradienten, wobei eine Zunahme des Natriumquotienten oder eine Abnahme des Kaliumquotienten jeweils eine Verminderung des Gradienten bedeuten, weil die jeweiligen Gewebskonzentrationen im Zähler stehen. Die Abnahme des Konzentrationsgradienten zwischen Gewebe und Plasma beruht einmal auf der geringen Zunahme der Natriumkonzentration im Gewebe, zum anderen auf der Abnahme der Natriumkonzentration im Serum.

Abb. 5 zeigt, daß der Anstieg des Wassergehaltes der adrenaletomierten Tiere auch mit einer Abnahme des K a l i u m - konzentrationsquotienten einhergeht, was hier wiederum eine Verminderung des Gradienten bedeutet, weil die Kaliumgewebskonzentration den Zähler des Quotienten bildet. Die Verminderung des Kaliumgradienten beruht nicht auf der Abnahme der Kaliumkonzentration im Gewebe, - die Kaliumkonzentration bleibt bei adrenaletomierten Tieren im Vergleich zu Kontrollen praktisch unverändert (s. Tab. 2) - sondern allein auf der Zunahme der Kaliumkonzentration im Serum.

Bietet man Kontrolltieren (Kollektiv B) anstelle von Leitungswasser 0,2 %ige Kochsalzlösung als Trinkwasser an, so läßt sich im Hirngewebe dieser Tiere nach ca. 10 bis 14-tägiger Zufuhr ein signifikanter Anstieg des absoluten Natriumgehaltes um 12,84 meq/kg T.G. finden, während der Wassergehalt gegenüber Kontrolltieren unverändert bleibt, eher sogar abnimmt. Diese Zunahme des Gewebsnatriumgehaltes beruht nicht auf einem Natriumanstieg des Blutplasmas, welches bei diesem Kollektiv gegenüber den Kontrollen eher geringfügig vermindert ist.

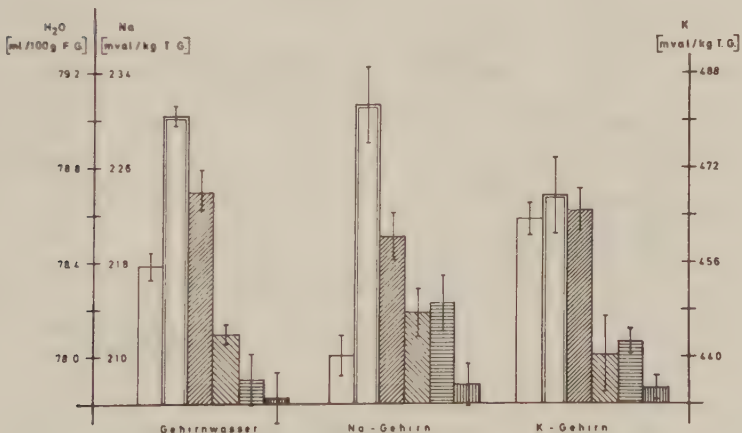


Abb. 3: Wasser-, Natrium- und Kaliumgehalt im Hirngewebe von Kontrolltieren, unbehandelten adrenaletomierten Tieren und Tieren nach Substitution mit Aldosteron in wässriger und ölgiger Suspension, sowie nach Gabe von Doca und Dexamethason.
(Zeichenerklärung der Säulen s. Abb. 2).

Bei diesem Kollektiv B bleibt der Kaliumgehalt praktisch unverändert, es kommt zu einer geringfügigen, aber signifikanten Zunahme des Kaliumabsolutgehaltes sowie der Kaliumkonzentration im Gewebe um 1,53 meq/kg F.G., ebenso wie der Verteilungsquotient, der mit 18,8 im Kontrollbereich bleibt. Bei den Serumelektrolyten, die für Natrium 141,0 mval/l bzw. für Kalium 5,47 mval/l betragen, kommt es gleichfalls zu keinem nennenswerten Unterschied im Vergleich zu Kontrolltieren.

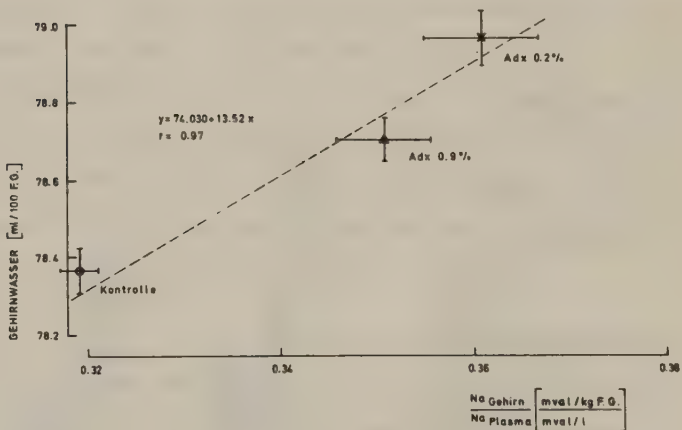


Abb. 4: Korrelationsdiagramm des cerebralen Wasser-
gehaltes und des Natrium-Gewebe-Plasma-
verteilungsquotienten von Kontrolltieren,
adrenalektomierten Tieren mit 0,2 % und
adrenalektomierten Tieren mit 0,9 % NaCl
als Tw.
(Berechnung s. Methodik).

Adrenalektomierte Tiere, die im Salzgleichgewicht stehen, die also eine ausreichende exogene Natriumzufuhr im Trinkwasser erhalten (Kollektiv D), sind nicht vor einer Natrium- und Wassereinlagerung ins Hirngewebe geschützt, wie aus Tab. 2 und Abb. 1 hervorgeht.

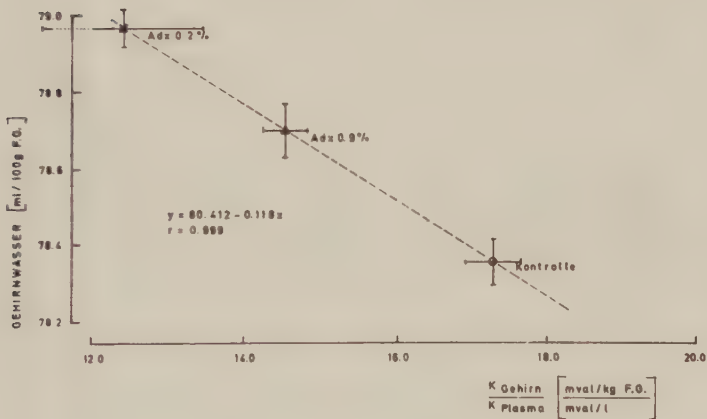


Abb. 5: Korrelationsdiagramm des cerebralen Wassergehaltes und des Kalium-Gewebe-Plasmaverteilungsquotienten von Kontrolltieren, adrenalektomierten Tieren mit 0,2 % NaCl und adrenalektomierten Tieren mit 0,9 % NaCl als Tw. (Berechnung des Verteilungsquotienten s. Methodik).

	A		B		C		D	
	Kontrollen (n = 14)		Kontrollen + 0,2 NaCl (n = 14)		Adrenalektom.T. + 0,2 NaCl (n = 17)		Adrenalektom.T. + 0,9 NaCl (n = 15)	
Wassergehalt - Gehirn (ml/100 g F.G.)	78,362 $\pm 0,067$		77,961 $\pm 0,066$		78,969 $\pm 0,056$		78,703 $\pm 0,071$	
Natrium - Gehalt (mval/kg T.G.)	210,00 $\pm 1,77$		222,90 $\pm 1,22$		230,70 $\pm 3,18$		230,90 $\pm 1,69$	
Natrium - Konzentration (mval/kg F.G.)	45,60 $\pm 0,273$		49,11 $\pm 0,20$		48,51 $\pm 0,65$		49,097 $\pm 0,36$	
Kalium - Gehalt (mval/kg T.G.)	462,40 $\pm 2,74$		461,30 $\pm 3,98$		466,80 $\pm 6,52$		478,90 $\pm 6,35$	
Kalium - Konzentration (mval/kg F.G.)	100,27 $\pm 0,542$		101,80 $\pm 0,89$		98,16 $\pm 1,45$		102,45 $\pm 1,18$	

Tab. 2: Wasser- und Elektrolytgehalt im Gehirn von Kontrollen und
adrenalektomierten Tieren.

	E	F	G	H
	Adrenalekt. Tiere + Aldo I (n = 11)	Adrenalekt. Tiere + Aldo II (n = 15)	Adrenalekt. Tiere + DOCA (n = 10)	Adrenalekt. Tiere + Dexamethason (n = 10)
Wassergehalt - Gehirn (ml/100 g F.G.)	78,699 +0,089	78,091 +0,053	77,900 +0,114	77,792 +0,110
Natrium - Gehalt (mval/kg T.G.)	220,59 + 2,08	213,80 + 2,04	214,37 + 2,55	207,70 + 1,79
Natrium - Konzentration (mval/kg F.G.)	46,97 +0,342	46,78 + 0,43	47,38 + 0,50	46,12 + 0,39
Kalium - Gehalt (mval/kg T.G.)	465,0 + 3,65	440,10 + 6,49	442,06 + 2,12	435,21 + 2,03
Kalium - Konzentration (mval/kg F.G.)	99,40 + 0,76	96,29 + 1,43	97,70 + 0,67	96,16 + 0,82

Tab. 3: Wasser- und Elektrolytgehalt im Gehirn von adrenalektomierten und substituierten Ratten.

Der Natriumwert im Gehirn nimmt um 20,84 mval/kg T.G. im Vergleich mit den Kontrollen zu, die Wassereinlagerung beträgt 0,341 ml/100 g T.G., was eine absolute Volumenzunahme von ca. 1,6 % bedeutet. Im Vergleich zu den Tieren von Kollektiv C, bei denen die Natriumeinlagerung ins Hirngewebe 20,7 mval/kg T.G. und die Wassereinlagerung 0,607 ml/100 g F.G. betragen, was mit $p < 0,001$ hochsignifikant ist, ist nur die Natrium- und Wasserzunahme weniger ausgeprägt.

Abb. 4 und 5 zeigen, daß die Natrium- und Wassereinlagerung miteinander korreliert ist, ebenso, daß die Beziehung zwischen dem Wassergehalt und dem Natrium- und Kaliumquotienten zwischen Gewebe und Plasma erhalten bleibt. Die Natriumkonzentration im Serum von 145,5 meq/l weist darauf hin, daß die Tiere ausreichend mit Natrium versorgt wurden, andererseits fällt die weiter bestehende erhöhte Kaliumkonzentration von 6,9 meq/l auf.

Diese Befunde im Hirngewebe und Serum zeigen deutlich, daß durch die bilaterale Adrenalektomie bei der Ratte ein Hirnödem erzeugt werden kann, das je nach Natriumgehalt des zugeführten Trinkwassers mehr oder weniger stark ausgeprägt ist.

Kollektiv	Natrium	Kalium
A: Kontrollen (14)	142,03 $\pm$ 0,50	5,75 $\pm$ 0,11
B: Kontrollen + 0,2 % NaCl (14)	140,99 $\pm$ 2,88	5,47 $\pm$ 0,12
C: Adrenalekt.T. + 0,2 % NaCl (17)	136,71 $\pm$ 2,10	8,14 $\pm$ 0,79
D: Adrenalekt.T. + 0,9 % NaCl (15)	145,46 $\pm$ 3,52	6,94 $\pm$ 0,21
E: Adrenalekt.T. + Aldo I (11)	132,30 $\pm$ 2,33	6,43 $\pm$ 0,16
F: Adrenalekt.T. + Aldo II (15)	144,10 $\pm$ 0,80	5,59 $\pm$ 0,13
G: Adrenalekt.T. + DOCA (10)	144,00 $\pm$ 1,02	4,57 $\pm$ 0,24
H: Adrenalekt.T. + Dexamethason (10)	138,86 $\pm$ 1,11	6,14 $\pm$ 0,30

Tab. 4: Elektrolytgehalt im Serum von Kontrollen, adrenalektomierten und substituierten Ratten.

Einheiten in mval/l.

Mittelwert + Standardabweichung des Mittelwerts.

I. b) Elektrolyt- und Wassergehalt im Hirngewebe und Serum adrenaletomierter Tiere nach Gabe von Aldosteron und Doca:

Aldosteron wurde in zwei verschiedenen Applikationsformen verwendet, in wässriger Lösung und in ölicher Suspension (s. Tab. 3). Es wurde davon ausgegangen, daß eine bestimmte Aldosterondosis in wässriger Lösung als Einzeldosis einmal pro Tag injiziert, durch raschen Metabolismus weniger wirksam ist, als in schwer resorbierbarer ölicher Suspension.

Die Abb. 3 zeigt, daß die tägliche Zufuhr von 0,1 mg/kg Körpergewicht Aldosteron in ölicher Suspension (Aldo II) bei adrenaletomierten Tieren völlig den Natrium-, Kalium- und Wassergehalt im Hirngewebe normalisiert.

Die Abb. 2 zeigt dasselbe Verhalten im Serum.

Der Hirngewebswassergehalt von 78,09 liegt im Bereich der Kontrollwerte, die 78,36 betragen. Das Natrium verringert sich von 230,9 auf 213,8, der Kontrollwert liegt bei 210,0. Der Kaliumgehalt des Gewebes liegt mit 440,1 unter dem Kontrollwert von 462,4. Das Serumkalium von 5,6 entspricht jedoch in etwa den Kontrollwerten von 5,7.

Der Unterschied zu den Tieren von Kollektiv C für den Wasser- und Elektrolytgehalt im Gewebe ist mit $p < 0,001$ bzw. $p < 0,005$ hochsignifikant. Ebenso hochsignifikant

mit $p < 0,001$ ist der Unterschied der Natrium- und Kaliumverteilungsquotienten. Diese Befunde zeigen eindeutig, daß die Applikation von Aldosteron in öliger Suspension den Natrium- und Wasserhaushalt adrenalektomierter Tiere völlig normalisiert, so daß sie in etwa den Werten bei Kontrolltieren entsprechen.

Aus Abb. 3 ist weiter zu ersehen, daß bei adrenalektomierten Tieren, die mit Aldosteron in wässriger Lösung substituiert wurden, der Anstieg des Gewebswassergehaltes offenbar nicht vollständig verhindert wird. Das Gewebs-Natrium weist ebenfalls einen Anstieg um 10,56 auf 220,6 auf. Auch Kalium ist mit 465,0 im Vergleich zur Norm erhöht (s. Tab. 3).

Abb. 6 und 7 sind korrelationsdiagramme, in denen noch einmal wie in Abb. 4 und 5 der Hirngewebswassergehalt gegen Natrium- oder Kaliumgewebs-Plasmaverteilungsquotienten von intakten und adrenalektomierten Tieren unter verschiedener Behandlung aufgetragen worden sind.

Wie aus Abb. 6 hervorgeht, ist die Beziehung zwischen Wassergehalt und Natriumgradienten nicht mehr so einheitlich wie in den Kollektiven, die in Abb. 4 wiedergegeben sind, besonders bei den Tieren, die mit verschiedenen Steroiden behandelt worden sind. Die Beziehung zwischen Hirngewebswassergehalt und Kaliumgradienten erscheint dagegen, - von einer Ausnahme (Kollektiv H) abgesehen - im wesentlichen erhalten zu bleiben.

Anhand dieser Befunde sieht man, daß die Applikationsart des Aldosterons, das im Plasma eine sehr kurze biologische Halbwertszeit besitzt, von größter Bedeutung ist. Aus den Befunden ist zu vermuten, daß die adrenaletomierten Tiere, die Aldosteron in wässriger Lösung in gleicher Dosis einmal täglich appliziert bekamen, offenbar ungenügend substituiert wurden. Das Aldosteron, das in öligiger Suspension injiziert wurde, wird langsamer resorbiert als das in wässriger Lösung, wodurch der Wirkungsspiegel länger aufrechterhalten wird.

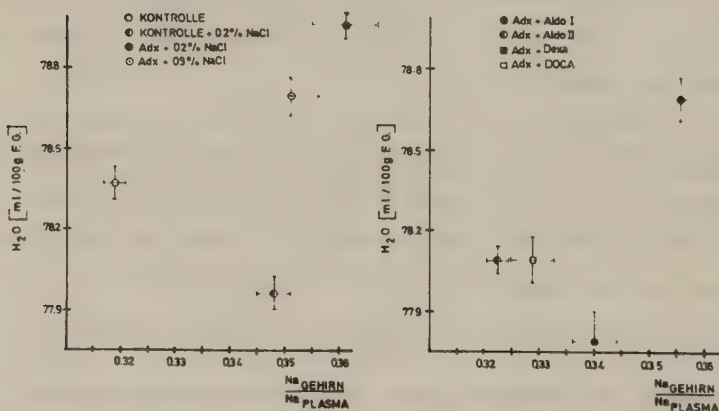


Abb. 6: Beziehung des cerebralen Wassergehaltes und des Natrium-Gewebe-Plasmaverteilungsquotienten von Kontrolltieren und adrenaletomierten Tieren nach Substitution mit Aldo I, Aldo II, DOCA und Dexamethason.

Der linke Teil der Abbildung entspricht Abb. 4 und ist nur zum Vergleich noch einmal wieder gegeben.

Aus den Abb. 2 und 3 sieht man weiter, daß DOCA in einer Dosierung von 9,6 mg/kg Körpergewicht und Tag gleichfalls in der Lage ist, die Natrium- und Wassereinlagerung im Hirngewebe adrenaletktomierter Ratten zu verhindern. Der Gewebswassergehalt vermindert sich im Vergleich zu Kollektiv A um 1,07 % auf 77,90 %. Das Gewebsnatrium erniedrigt sich signifikant ($p < 0,001$) um 16,33 auf 214,4. Auch der Gewebskaliumgehalt sinkt um 24,7 auf 442,1 ab. Die Serumwerte zeigen eine deutliche Veränderung, Natrium liegt bei 144,0 meq/l, das Kalium ist um 3,57 meq/l von 8,14 meq/l auf 4,57 meq/l zurückgegangen.

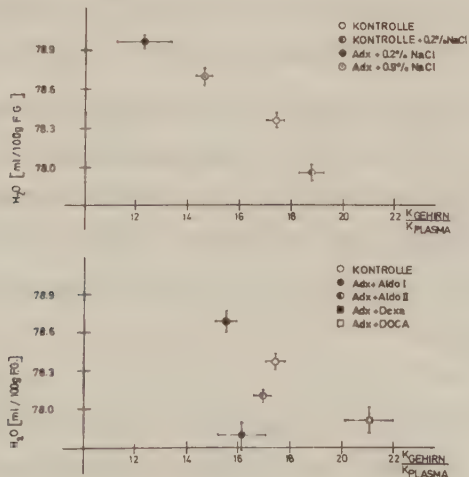


Abb. 7: Beziehung des cerebralen Wassergehaltes und Kalium-Gewebe-Plasmaverteilungsquotienten von Kontrolltieren und adrenaletktomierten Tieren nach Substitution mit Aldo I, Aldo II, DOCA und Dexamethason.

Aus Abb. 6 und 7 geht hervor, daß die Natrium- bzw. Kalium-Wasserbeziehung bei den Tieren des Kollektivs H ebenfalls im Kontrollbereich liegt.

Die gegenüber dem Aldosteron hoch erscheinenden Dosen des verwendeten DOCA sind wegen der ungefähr 100 mal geringeren biologischen Aktivität, die MATTOX (48), SPEIRS et al. (63) bei der Wirkung auf die Niere beschrieben haben, notwendig. Diese Äquivalenzdosis bezieht sich auf den Natrium-Kaliumquotienten im Harn von adrenaletomierten Ratten, an denen diese Autoren eine ca. 100 bis 120 fach höhere Aldosteronwirksamkeit gegenüber dem DOCA gefunden haben. Über Äquivalenzdosen, die im ZNS wirksam sind, ist bisher nichts bekannt.

Die Befunde zeigen, daß Aldosteron je nach Applikationsart, die Hirn- und Serumveränderungen nach Adrenaletomie fast völlig oder ganz normalisieren. Das gilt auch für DOCA, das in sehr viel höherer Dosierung als Aldosteron appliziert werden muß, um den gleichen Effekt zu erzielen.

I. c) Elektrolyt- und Wassergehalt im Hirngewebe und Serum adrenaletomierter Tiere nach Gabe von Dexamethason:

Aldosteron und DOCA sind Mineralocorticoide. Bei Dexamethason handelt es sich um ein Glucocorticoid, das prak-

tisch keine mineralocorticoiden Eigenschaften besitzt (21).

Um herauszufinden, ob die bei adrenaletomierten Tieren gefundenen Veränderungen des cerebralen Elektrolyt- und Wasserhaushaltes mineral- oder glucocorticoid-abhängig sind, war es notwendig, auch ein Glucocorticoid zu untersuchen, das geringe bis keine biologische Aktivität auf den Elektrolythaushalt besitzt. Wir wählten Dexamethason, das, um einen Wirkungsvergleich gegenüber dem Aldosteron durchführen zu können, in äquimolaren Mengen wie Aldosteron dosiert wurde.

Wie aus der Tab. 4 zu ersehen ist, läßt sich mit der applizierten Menge von 128 ug/kg Dexamethason pro Tag die Gewebsswassereinlagerung um 1,18 ml/100 g F.G. auf 77,79 ml/100 g F.G. reduzieren. Auch der Gehalt von Natrium im Hirngewebe von 207,7 mval/kg F.G. beweist im Vergleich zu Kontrollen, daß sich mit Dexamethason eine Natriumeinlagerung in das Gewebe verhindern läßt. Die verminderte Natriumkonzentration von 138,7 mval/l im Serum, ebenso wie die leicht erhöhte Kaliumkonzentration von 6,14 mval/l im Vergleich zu 5,75 mval/l im Plasma weisen darauf hin, daß nach wie vor ein relativer Mineralcorticoidmangel vorliegen muß. Wie Tab. 6 und auch Abb. 6 und 7 zeigen, weisen die mit Dexamethason substituierten adrenaletomierten Tiere den niedrigsten Natriumkonzentrationsgradienten mit 0,334 auf, der zu den

Kollektiv	Na-Quodient 1)	K-Quotient 1)
A: Kontrollen (14)	0,319 $\pm 0,002$	17,41 $\pm 0,37$
B: Kontrollen + 0,2 % NaCl (14)	0,348 $\pm 0,003$	18,79 $\pm 0,49$
C: Adrenalekt.T. + 0,2 % NaCl (17)	0,361 2) $\pm 0,006$	12,28 2) $\pm 1,06$
D: Adrenalekt.T. + 0,9 % NaCl (15)	0,351 2) $\pm 0,005$	14,61 2) $\pm 0,30$
E: Adrenalekt.T. + Aldo I (11)	0,356 $\pm 0,008$	15,48 $\pm 0,37$
F: Adrenalekt.T. + Aldo II (15)	0,325 3) $\pm 0,002$	16,97 3) $\pm 0,33$
G: Adrenalekt.T. + DOCA (10)	0,329 3) $\pm 0,004$	21,08 3) $\pm 0,97$
H: Adrenalekt.T. + Dexa- methason (10)	0,334 3) $\pm 0,004$	16,14 3) $\pm 0,97$

Tab. 5: Natrium und Kalium Gehirn-Plasma Verteilungs-
raten.

1) Der Verteilungsquotient wird berechnet aus:

$$\frac{\text{Na, K Gehirn} / \text{Na, K Plasma}}{\text{mval/kg F.G.}} \quad \frac{\text{mval/l}}{\text{mval/l}}$$

2) Mittelwertdifferenz zu A: $p < 0,001$

3) " " zu C: $p < 0,001$

Tieren von Kollektiv C hochsignifikant ist ($p < 0,001$), sowie den niedrigsten Kaliumkonzentrationsgradienten mit 16,14, der ebenfalls zu Kollektiv C eine hohe Signifikanz aufweist ($p < 0,001$).

Dexamethason verhindert also ebenso die Wassereinlagerung in das ZNS bei adrenalectomierten Tieren, bezüglich des Elektrolytgehaltes im ZNS scheinen jedoch Unterschiede zu den Mineralocorticoiden vorzuliegen.

II.) Enzymaktivitäten im Hirngewebe von Kontrollen, adrenalectomierten und substituierten Tieren:

Aus Abb. 8 und 9 geht hervor, daß im Vergleich zu intakten Tieren nach Adrenalectomie die Aktivität der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, der Glutamatdehydrogenase und der NADP-spezifischen Isocitratdehydrogenase verändert gefunden wird.

Die Adrenalectomie bei Tieren, die 0,2 %ige NaCl-Lösung als Trinkwasser erhielten, verändert die Aktivität der Pyruvatkinase kaum, man sieht eine Veränderung von 217,0 auf 227,0 IU/100 mg Protein.

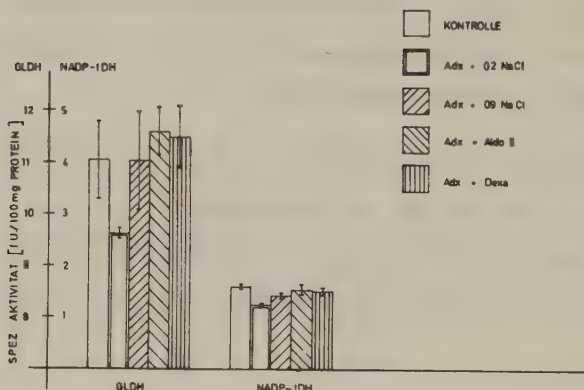


Abb. 8: Enzymaktivitäten im Hirngewebe von Glutamatdehydrogenase (GLDH) und NADP-Isocitratdehydrogenase (NADP-IDH) von Kontrolltieren, adrenaletomierten Tieren mit 0,2 % NaCl als Tw. und adrenaletomierten Tieren nach Substitution mit Aldosteron in öliger Suspension und Dexamethason.

Bei der Malatdehydrogenase ist ebenfalls eine geringfügige Zunahme der Aktivität von 719 auf 754 IU/100 mg Protein festzustellen. Auch die Lactatdehydrogenase verändert sich praktisch nicht.

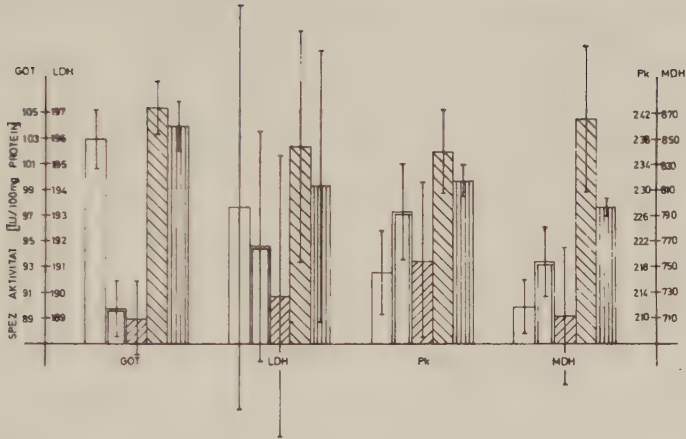


Abb. 9: Enzymaktivitäten im Hirngewebe von Glutamatoxalacetattransaminase (GOT), Lactatdehydrogenase (LDH), Pyruvatkinase (PK) und Malatdehydrogenase (MDH) bei Kontrolltieren, adrenalectomierten Tieren mit 0,2 % NaCl und 0,9 % NaCl als Tw. und adrenalectomierten Tieren nach Substitution mit Aldosteron in öligler Suspension und Dexamethason.
(Erklärung der Säulen s. Abb. 8)

Enzym	Kontrollen	Adrenalekt.T. + 0,2 % NaCl	Adrenalekt.T. + 0,9 % NaCl
MDH n	718,9 $\pm$ 21,3 (7)	753,5 $\pm$ 27,2 (6)	711,7 $\pm$ 53,8 (4)
GOT n	102,2 $\pm$ 2,3 (8)	89,7 $\pm$ 2,2 (7)	89,0 $\pm$ 2,96 (4)
GLDH n	11,0 $\pm$ 1,55 (6)	9,6 $\pm$ 0,29 (6)	11,0 $\pm$ 1,94 (2)
Pk n	217,0 $\pm$ 6,6 (6)	226,7 $\pm$ 7,5 (6)	218,7 $\pm$ 12,4 (4)
LDH n	194,0 $\pm$ 7,9 (7)	190,5 $\pm$ 4,5 (8)	189,8 $\pm$ 5,5 (4)
IDH n	1,59 $\pm$ 0,05 (8)	1,26 $\pm$ 0,03 (4)	1,41 $\pm$ 0,05 (4)
	p < 0,001		p < 0,05 p zu Ko < 0,05

Tab. 6: Enzymaktivität der Großhirnrinde (I.U./100 mg Extraktprotein) von Kontrollen und adrenalektomierten Tieren.

Abkürzungen: MDH = Malatdehydrogenase
 GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
 GLDH= Glutamatdehydrogenase
 Pk = Pyruvatkinase
 LDH = Lactatdehydrogenase
 IDH = Isocitratdehydrogenase

Enzym	Kontrollen	Adrenalekt.T. + Aldosteron	Adrenalekt.T. + Dexamethason
MDH	718,9 $\pm$ 21,3	866,3 $\pm$ 57,5	790,6 $\pm$ 7,1
n	(7)	(4)	(6)
GOT	102,2 $\pm$ 2,3	105,0 $\pm$ 2,1	104,0 $\pm$ 1,9
n	(8)	(4)	(6) p adx $\leq$ 0,001
GLDH	11,0 $\pm$ 1,5	11,6 $\pm$ 1,0	11,5 $\pm$ 1,2
n	(6)	(4)	(3)
Pk	217,0 $\pm$ 6,6	236,2 $\pm$ 6,5	231,8 $\pm$ 2,5
n	(6)	(4)	(6)
LDH	134,0 $\pm$ 7,9	195,7 $\pm$ 4,5	194,2 $\pm$ 5,3
n	(7)	(4)	(6)
IDH	1,59 $\pm$ 0,05	1,54 $\pm$ 0,04	1,50 $\pm$ 0,07
n	(8)	(4)	(6)
		p adx $\leq$ 0,001	

Tab. 7: Enzymaktivität (I.U./100 mg Extraktprotein)
der Großhirnrinde von Kontrollen und adrenal-
ektomierten Tieren.

Abkürzungen: MDH = Malatdehydrogenase
 GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
 GLDH = Glutamatdehydrogenase
 Pk = Pyruvatkinase
 LDH = Lactatdehydrogenase
 IDH = Isocitratdehydrogenase
 adx = adrenalektomierte Tiere

Eine Veränderung erfährt dagegen die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, deren Aktivität sich um 12,1 % auf 89,6 IU/100 mg Protein vermindert. Die Isocitratdehydrogenase vermindert sich um 20,7 % von 1,59 auf 1,26 IU/100 mg Protein, ebenso die Glutamatdehydrogenase, die um 12,7 % abnimmt, von 11,02 auf 9,62 IU/100 mg Protein.

Bei Tieren, die im Salzgleichgewicht stehen, fällt vor allem eine Veränderung der GOT-Aktivität auf, die nur noch 87,1 % der Aktivität von Kontrolltieren beträgt. Die Isocitratdehydrogenase vermindert sich um 11,2 %, von 1,59 auf 1,42 IU/100 mg Protein.

Aus Tab. 8 und der Abb. 8 und 9 geht die Veränderung der Enzyme bei adrenalectomierten Tieren nach Substitution mit Aldosteron und Dexamethason hervor.

Aldosteron ist in der Lage, die Aktivität der GOT zu normalisieren, sie beträgt 105,0 IU/100 mg Protein. Auch die GLDH befindet sich mit 11,60 IU/100 mg Protein im Normbereich. Gleichfalls kann eine Normalisierung festgestellt werden bei der Isocitratdehydrogenase, die 1,54 IU/100 mg Protein beträgt ($p < 0,001$). Keinen nennenswerten Unterschied weisen die Aktivitäten der Pyruvatkinase, der Malatdehydrogenase und der Lactatdehydrogenase auf.

Auch Dexamethason ist in der Lage, die durch die Adrenalectomie bedingten verminderten Enzymaktivitäten zu normalisieren, wie aus Tab. 7 ersichtlich ist.

Die GOT wird auf 104,0 IU/100 mg Protein gesteigert, dieser Befund ist mit $p < 0,001$ signifikant verändert im Vergleich zu den adrenaletomierten Tieren.

Die GLDH nimmt um 19,23 % auf 11,47 IU/100 mg Protein zu, ebenso die Isocitratdehydrogenase, die sich mit 1,50 IU/100 mg Protein ihrem Kontrollwert von 1,59 IU/100 Protein nähert.

Nur eine geringfügige Beeinflussung weisen wiederum die Aktivitäten der Pyruvatkinase, der Malatdehydrogenase und der Lactatdehydrogenase auf.

Die Ergebnisse zeigen, daß nach der Adrenalectomie die Aktivität der GOT, der GLDH und der IDH in der Hirnrinde vermindert sind. Die MDH, PK und LDH werden nicht beeinflusst. Die Substitution mit Aldosteron oder Dexamethason führt fast zur Normalisierung der Enzyme, die im Insuffizienzstadium verminderte Aktivität haben.

D. Diskussion

1. Elektrolyt- und Wasserveränderungen des ZNS in der Nebenniereninsuffizienz.

Die Kernfrage der vorliegenden Arbeit ist, welchen Einfluß hat der Nebennierenhormonmangel auf den Elektrolyt- und Wassergehalt des Zentralnervensystems?

Experimentelle und klinische Befunde weisen darauf hin, daß das Zentralnervensystem auch als Zielorgan für Nebennierenrindenhormone angesehen werden kann (75). Der Entzug von Corticosteroiden, experimentell durch die Adrenalektomie erreichbar, soll eine Zunahme der zentralnervösen Erregbarkeit bewirken, wie z.B. die Verminderung der Elektroschockkrampfschwelle zeigt oder auch die Reaktion gegenüber chemischen Konvulsiva (22, 32, 67). Das Elektroencephalogramm zeigt eine Verlangsamung der Frequenzspektren (9).

Die Ergebnisse von Untersuchungen über das Elektrolytgleichgewicht im Zentralnervensystem von adrenalektomierten Tieren sind sehr unterschiedlich. Es werden einmal keinerlei Veränderungen gefunden, dann wurde über eine Zunahme des cerebralen Natriumgehaltes bei einem gleichbleibenden Kaliumgehalt, oder aber eine Abnahme des cerebralen Kaliumgehaltes bei gleichbleibenden Natriumwerten berichtet (22, 24, 64, 67). Es ist anzunehmen, daß einige dieser sich widersprechenden Befunde bedingt sind durch verschiedene experimentelle Bedingungen, wie z.B. die Verwendung weiblicher Ratten, die während ihres Zyklus eine Veränderung des cerebralen Wassergehaltes aufweisen (43). Zudem wurde im allgemeinen davon abgesehen eine Prüfung durchzuführen, ob die Nebennieren total entfernt wurden, oder ob eventuell akzessorisches Drüsengewebe übersehen wurde. Wie in der Methodik ausgeführt, wurde diese Fehlerquelle in dieser Arbeit ausgeschaltet, indem zur Versuchs-

folge nur Tiere verwendet wurden, die bei der Belastungsprobe eindeutige Retentionswerte aufwiesen.

Die vorliegenden Befunde zeigen eindeutig, daß die Nebenniereninsuffizienz bei Ratten zu einer charakteristischen Natrium- und Wassereinlagerung im Zentralnervensystem führt, ganz ähnlich wie es auch bei metabolischen Hirn-ödemformen gefunden worden ist (59). Auch GOTSHALL und LeBRIE (34) konnten in einer gleichzeitig durchgeführten Adrenalektomie und Nephrektomie bei Ratten die charakteristische Natrium und Wasserbeziehung aufzeigen.

In dieser Untersuchung konnte deutlich gezeigt werden, daß Wasser- und Natriumverhalten eng miteinander zusammenhängen. BRENDDEL und REULEN (15, 59) legten in diesem Zusammenhang nahe, daß dabei der Natriumeintritt in die Hirnzelle als primärer Schritt angesehen werden muß, sekundär gefolgt vom Wassereintritt, der sich nach osmotischen Gesetzen richtet.

2. Bedeutung der Enzyme des ZNS in der Nebenniereninsuffizienz:

Bis jetzt konnte keine Erklärung gefunden werden für den Mechanismus, der der oben beschriebenen Vermehrung der cerebralen Gewebsflüssigkeitsansammlung zugrunde liegt. Unter Umständen spielen Veränderungen der "Blut-Hirnschranken"-Permeabilität für Natrium eine wichtige Rolle,

bedingt durch einen veränderten Metabolismus, welcher eine Verlangsamung des aktiven Ionentransportmechanismus hervorruft. Für die Vermutung, daß bei der Nebennierenrindeninsuffizienz metabolische Störungen eine vorrangige Stellung einnehmen, sprechen auch die Befunde der Enzymaktivitäten bestimmter Enzyme des Zitronensäurezyklus, wie z.B. der NADP-abhängigen Isocitratdehydrogenase, der GOT oder der Glutamatdehydrogenase, die bei adrenalectomierten Tieren verringert gefunden werden, nach Substitution mit Aldosteron oder Dexamethason dagegen wieder mehr oder weniger normalisiert sind.

3. Elektrolyt- und Wasserveränderungen des ZNS nach Substitution mit Aldosteron, DOCA und Dexamethason.

Schon 1932 konnte ROBINSON (61) zeigen, daß Erythrozyten bei Fehlen von NNR-Hormonen anschwellen und daß diese Schwellung nach Substitution mit diesen Hormonen verschwindet. PRADOS konnte mit Cortison bei der Katze ein Hirnödem verhindern (51). Auch ELLIOT (26) berichtet, daß die Hirnschwellung verhindert oder rückgängig gemacht werden kann durch Substitution der Steroidhormone beim adrenalectomierten Tier. LOSERT (44) und WOODBURY (74) beschreiben eine ähnliche Beeinflussung der Elektrolyt- und Wasserverteilung an Erythrocyten und an der Skelettmuskulatur.

In diesem Zusammenhang erscheinen auch die klinischen Beobachtungen von GALICICH und FRENCH (31) interessant, die bei Hirntumorpatienten, die sie zuvor mit Dexamethason behandelt hatten, das Auslösen einer starken Wasser- und Natriumdiurese beobachteten, welche möglicherweise ein Hirnödem verringert hat. Hierbei ist aber wichtig, daß dem Wasserverlust in den beobachteten Fällen stets eine deutliche klinische Besserung vorausging. Bei einer Patientin mit rezidivierendem Gliom wurden die Urinelektrolyte untersucht, es zeigte sich, daß die Kranke während eines Zeitraumes Natrium retinierte, in welchem eine Beseitigung des Hirnödems sich dadurch äußerte, daß eine straff gespannte Vorwölbung der Kopfhaut von 2 cm im Bereich der Craniotomie sich zu einer kahnförmigen Eindellung umwandelte.

Auch WOODBURY's Versuche am Hirngewebe und Muskelgewebe adrenalektomierter Tiere mit Substitution der Steroidhormone erbringen ähnliche Ergebnisse (74).

Auf Grund dieser vorliegenden Untersuchung ist die Frage von Interesse, ob die Normalisierung der Natrium- und Wasserverteilung im Hirngewebe durch die Mineralocorticoidwirkung des Aldosterons erfolgt ist. Aldosteron in der Dosierung dieser Versuchsanordnung hat aber auch Glucocorticoideffekt. Deshalb wurde gleichzeitig DOCA in seiner Wirkung auf das adrenalektomierte Tier unter-

sucht, da es das Mineralcorticoid mit geringster Glucocorticoidwirkung darstellt. Zusätzlich wurde Dexamethason in dem Versuch verwendet, als Vertreter der Glucocorticoide, das praktisch keine Mineralocorticoidwirkung zeigt.

Im Ergebnis sieht man, daß alle drei Hormone die Natrium- und Wasserveränderung im ZNS nach Adrenalektomie mehr oder weniger gleichwertig verhindern. Ob diesem Effekt derselbe Mechanismus zugrunde gelegt werden kann, muß im Augenblick unbeantwortet bleiben. Die gleiche Wirkung von verschiedenen Glucocorticoiden kann auch keine weitere Klärung in diesem Zusammenhang bringen.

4. Steroidwirkung auf das experimentelle Hirnödem:

Zum Verständnis der therapeutischen Wirkungen der Steroide auf das Hirnödem erscheint ein kurzes Eingehen auf die wesentlichen pathophysiologischen Konzeptionen, die im Augenblick diskutiert werden, notwendig.

Was ist anhand der bisher bekannten histologischen Beobachtungen festzustellen? Aus der Literatur ist zu ersehen, daß die Gliazelle bei der Hirnschwellung eine besonders wichtige Rolle spielt. LUSE (46), GERSCHENFELD et al. (33) und TORACK et al. (69) beschreiben bei der Hirnschwellung eine Vergrößerung der perikapillären Glia-

zellen. Auch ISHII (38) berichtet zunächst über eine Vergrößerung der perikapillären Glia, die sich dann fortsetzt zu den Gliazellen des Neuropils weiter entfernt von der Hirnkapillare. Dabei erscheint es wichtig, daß nach den elektronenmikroskopischen Befunden die perivaskuläre Gliazelle der Kapillarwand direkt anliegt, wodurch offensichtlich kein Platz für einen perivaskulären Raum vorhanden zu sein scheint. Die Gliazellen liegen eng nebeneinander und füllen den Raum zwischen Kapillare und Nervenzelle völlig aus. Die konventionelle Elektronenmikroskopie führte zu der Ansicht, daß in der intrazellulären Schwellung der Gliazellen die Erklärung für das Phänomen der Hirnschwellung zu sehen ist.

Neuere elektronenmikroskopische Arbeiten bei metabolischen Hirnödemenformen, die unter Anwendung einer Fixationsmethode durchgeführt wurden, welche sehr wahrscheinlich die intraextrazelluläre Volumenverteilung besser bewahrt als die bisherigen Methoden, zeigten ebenso, daß die Gliaschwellung als wesentliches morphologisches Korrelat angesehen werden muß; darüberhinaus, daß jedoch der Extrazellulärraum keineswegs kollabiert ist, wie das die konventionellen elektronenmikroskopischen Arbeiten bisher nahegelegt haben (BAETHMANN, VAN HARREVELD (4)).

In dieser Arbeit wurde sowohl Intra-, als auch Extrazellulärraum vergrößert gefunden, wobei die Vergrößerung

des Extrazellulärtraumes nicht gleichförmig, sondern fleckförmig verteilt war. Dabei wiesen die zellulären Strukturen von adrenaletomierten Tieren im großen und ganzen keine Veränderungen auf. Dies steht im Gegensatz zu Beobachtungen, die an einem anderen metabolischen Ödemmodell gewonnen wurden, welches durch den Antimetaboliten 6-Amino-Nikotinamid erzeugt wurde, wo die Gliazellelemente erheblich geschwollen erschienen (BAETHMANN und VAN HARREVELD (4)).

Die intrazelluläre Wassereinlagerung nach Anwendung von Stoffwechselinhibitoren oder auch in der NNR-Insuffizienz könnten dafür sprechen, daß Stoffwechselmechanismen, welche die intra/extrazellulären Ionengradienten aufrecht erhalten, gestört sind.

Die Veränderungen des Natrium- und Wassergehaltes des ZNS, wie sie hier aufgezeigt wurden, konnten auch nach Adrenaletomie von Mäusen nachgewiesen werden. Dagegen wies BAETHMANN eine signifikante Erhöhung von Kalium im Hirngewebe dieser Mäuse nach, was im Gegensatz zu den Befunden dieser Arbeit steht, wo nur ein geringer, jedoch unsignifikanter Anstieg des Kaliums gefunden wurde. Bedingt durch den begleitenden Wasseranstieg ist die Kaliumkonzentration jedoch unverändert, wie auch DAVENPORT (22), BERGEN (9) und LEIDERMAN (42) bei Ratten zeigten konnten. Bei der Nebennierenrindeninsuffizienz ist

die extrazelluläre Kaliumkonzentration des Gesamtorganismus gewöhnlich erhöht, wie der Anstieg des Plasmakaliums zeigt. Man könnte sich deshalb vorstellen, daß der vergrößerte Extrazellulärraum mit einer Flüssigkeit angefüllt ist, die einen größeren Kaliumgehalt besitzt, was schließlich den Anstieg des Kaliums im gesamten Gehirngewebe bedingt. Diese Erklärung erfordert jedoch die Annahme, daß bei der Nebennierenrindeninsuffizienz die extrazelluläre Kaliumkonzentration im Zentralnervensystem, die unter normalen Umständen erstaunlich konstant ist, ebenfalls betroffen ist. Als Hinweis dafür könnte die erhöhte Erregbarkeit des Gehirngewebes angeführt werden, die TIMIRAS (67), DAVENPORT (22), oder GALLAGHER (32) zeigen konnten, ebenso wie der Anstieg des K^{42} -Isotop im Hirngewebe, was LEIDERMANN (42) bei adrenaletomierten Tieren nachweisen konnte.

Der Mangel an Corticosteroiden bei adrenaletomierten Tieren kann verglichen werden mit Versuchen, die CRABBE (19, 20) an der isolierten Krötenblase durchführte. Die Gabe von Aldosteron bewirkte dabei eine Steigerung des aktiven transepithelialen Natriumtransportes. Wie Aldosteron in diesem Zusammenhang wirkt, ist noch nicht vollständig geklärt.

Nach der Vorstellung von EDELMAN (25) soll Aldosteron eine Kette von biochemischen Reaktionen einleiten, an deren Ende die Steigerung des Natriumtransportes steht. Bei den Untersuchungen von EDELMAN wurde gezeigt, daß Aldosteron in der Zelle an Rezeptoren des Zellkerns gebunden wird und eine vermehrte Inkorporation von ^3H -Uridin in die wasserlösliche Fraktion der RNS bewirkt. Dies deutet darauf hin, daß ein für den Natriumtransport benötigtes Protein gebildet wird. In einzelnen Organuntersuchungen ergab sich, daß im ZNS verglichen mit Nierengewebe ca. 20 % eines Aldosteron-spezifischen-Bindungsproteins nachweisbar ist, was darauf hinweist, daß dieses Hormon unter Umständen spezifische Funktionen auch in diesem Organ besitzt.

Die von SHARP (62) durchgeführte Untersuchung von Substraten und Inhibitoren und deren Einfluß auf den durch Aldosteron gesteigerten Natriumtransport legte die Vermutung nahe, daß der durch Aldosteron gesteigerte Natriumtransport vom Zitronensäurezyklus abhängig sein muß. EDELMAN zeigte an der isolierten Harnblase von *Bufo marinus*, daß der Natriumtransport durch Aldosteron nur dann beschleunigt wird, wenn das Medium entweder durch Pyruvat oder Oxalacetat und Acetyl-CoA angereichert wird. Er schloß daraus, daß Aldosteron die Aktivität eines Enzyms zwischen Zitratsynthase und Alpha-Ketoglutaratdehydrogenase beeinflusst. FIMOGNARI (28) führt diese Theorie weiter und vermutet, daß durch

Aldosteron vermehrt Enzyme gebildet werden, deren Aktivität bei der Energiegewinnung aus Substraten limitierend ist, und daß ein erhöhtes Angebot von energiereichen Verbindungen die Steigerung des Natriumtransportes hervorruft. Dagegen besagt die Theorie von SHARP und LEAF (62), daß durch Induktion einer Permease Aldosteron die Permeabilität für Natrium erhöht. Das vermehrt einströmende Natrium selbst soll dann eine gesteigerte Aktivität der "Natriumpumpe" bewirken, mit entsprechender Stimulation des Energiestoffwechsels. In diesem Fall wäre der Eintritt des Natriums in die Zelle der den Natriumtransport limitierende Faktor.

Wo auch immer der Wirkungsort von Aldosteron sein wird, offensichtlich ist bei seinem Fehlen die Aktivität bestimmter Enzyme vermindert, wofür auch diese Arbeit spricht.

KINNE und KIRSTEN (39) konnten zeigen, daß Aldosteron die Aktivität des condensing-enzyme und auch, zwar geringer, die Aktivität der NADP-Isocitratdehydrogenase und der Glutamatdehydrogenase beeinflußt. Sie bestimmten in Mitochondrien der Gesamtniere Enzymaktivitäten der Glykolyse und des Zitronensäurezyklus und fanden nach Adrenalektomie eine verminderte Aktivität des condensing-enzyme, der NADP-Isocitratdehydrogenase und der Glutamatdehydrogenase. Nach Zugabe von Aldosteron wurde

die Aktivität dieser Enzyme fast wieder normal gefunden. Diese Befunde sind also miteinander vereinbar. In diesem Experiment ist nicht daran zu zweifeln, daß die Enzymveränderungen auf den Effekt von Aldosteron zurückgehen.

Zur weiteren Klärung des Pathomechanismus der Ödementstehung müssen die elektronenmikroskopischen Befunde herangezogen werden, die auch einen Aufschluß darüber geben können, wo bei adrenaletomierten Tieren die Flüssigkeitsansammlung im ZNS zu lokalisieren ist. Die oben beschriebenen, eigentlich ungleichmäßigen, diskreten Vergrößerungen des Extrazellulärtraumes scheinen durch einen besonderen Mechanismus der Ödementstehung bedingt zu sein. Die Autoren kamen zu der Auffassung, daß Extra- und Intrazellulärraum gleichmäßig vergrößert sind.

Entsprechend der Einteilung von KLATZO (40) ist das extrazelluläre Ödem gefäßbedingter Herkunft und trifft das Gewebe an einer mehr oder weniger umschriebenen Stelle, wo die "Blut-Hirnschranke" unterbrochen ist. Der lokale Schaden ist in dieser Vorstellung von besonderer Bedeutung. Da ein lokaler "Blut-Hirnschranken"-Defekt hier offensichtlich nicht vorliegt, ist die Bedeutung dieses Mechanismus bei der Adrenalectomie zweifelhaft. Vielleicht ist eine ubiquitäre Beeinträchtigung der "Blut-Hirnschranke" anzunehmen.

Die "Blut-Hirnschranke" übt beim Eintritt von bestimmten Stoffen in das Gehirn eine Kontrollfunktion aus (BITO (11), DAVSON (23)). Überdies ist die "Blut-Hirnschranke" vermutlich in Prozesse verwickelt, die den Rücktransport von Substanzen betreffen, welche in das Gewebe eingedrungen sind (11). Das Beispiel der streng aufrecht erhaltenen Kaliumkonzentration in der Gewebsflüssigkeit bei größeren Plasmaveränderungen (BAKAERT (8), BRADBURY (13)) und der Nachweis eines elektrochemischen Gradienten zwischen Gewebe und Plasma für Mg^{++} und K^{+} -Ionen (BITO (12)) unterstützt die Annahme, daß aktive, stoffwechselabhängige Vorgänge von Bedeutung sind. Daraus könnte man schließen, daß bei der Nebennierenrindeninsuffizienz diese an der "Blut-Hirnschranke" lokalisierten Vorgänge gestört sind, was zu einer Ansammlung von Elektrolyten und in der Folge davon - aus osmotischen Gründen - zu einer Wasseransammlung führt. Wenn man dazu annimmt, daß die "Blut-Hirnschranke" eventuell aus steroidempfindlichen und nicht steroidempfindlichen Strukturen besteht, kann man sich vorstellen, daß die steroidempfindlichen Elemente der "Blut-Hirnschranke" ihre Kontrollfähigkeit vermindern oder diese sogar verlieren.

E. Zusammenfassung

Die bilateral durchgeführte Adrenalektomie bei der Ratte ist in der Lage, ein Hirnödem zu erzeugen, wie die charakteristischen Elektrolyt- und Wasserveränderungen des Gehirngewebes zeigen. Die Elektrolyt- und Wasserveränderungen im Zentralnervensystem ähneln den Veränderungen anderer Ödemformen, wie durch Hypoxie, 2,4 Dinitrophenol oder tiefer Hypothermie.

Das Hirnödem ist reversibel, es läßt sich durch Substitution mit Aldosteron, DOCA oder Dexamethason beseitigen. Dabei besteht offensichtlich kein Wirkungsunterschied zwischen Mineralo- und Glucocorticoiden.

Wie durch die Enzymaktivitätsbestimmung gezeigt werden konnte, haben Aldosteron und Dexamethason einen direkten Einfluß auf die Enzymaktivität. Dies läßt vermuten, daß durch ein Fehlen dieser Hormone bestimmte Schritte im intermediären Stoffwechsel beeinflußt werden, so daß nicht genügend Energie bereitgestellt werden kann, die zur Aufrechterhaltung der transmembranösen Elektrolytkonzentrationsgradienten vonnöten wäre.

Dieser Befund und die in neueren elektronenmikroskopischen Untersuchungen gefundenen Ergebnisse führen zu der Auffassung, daß dieses Ödem zu den metabolischen

Formen gerechnet werden kann, wobei der Ort der Primär-
schädigung die "Blut-Hirnschranke" wie auch die Plasma-
membran der Zellen sein könnte. ,

L i t e r a t u r -----

- 1) ALEU, F.P., R. KATZMAN,
R.D. TERRY: Fine structure and electro-
lyte analyses of cerebral
edema induced by alkyl tin
intoxication.

J. Neuropath. exp. Neurol.
22, 403 (1963)

- 2) BAETHMANN, A.: Die Störung des Kationentrans-
portes beim Hirnödem.

Inaug.Diss. München 1968

- 3) BAETHMANN, A.,
H.J. REULEN, W. BRENDDEL: Die Wirkung des Antimetabo-
liten 6-Aminonicotinamid
(6-ANA) auf Wasser- und Elek-
trolytgehalt des Rattenhirns
und ihre Hemmung durch Nikotin-
säure.

Z.ges.exp.Med. 146, 226 (1968)

- 4) BAETHMANN, A.,
VAN HARREVELD: Effect of adrenal insufficien-
cy on the water and electrolyte
distribution in the brain.

In: Steroids and brain edema.
Herausgeber: H.J. Reulen and
K. Schürmann.
195 - 202
Springer
Berlin - Heidelberg - New York
1972

- 5) BAETHMANN, A.,
W. WESEMANN, W. BRENDDEL: Enzymaktivitäten in der Groß-
hirnrinde von adrenaletomierten
Ratten und ihre Beeinflussung
durch Aldosteron und Dexametha-
son.

Pflüg.Arch.ges.Physiol. 300, 37
(1968)

- 6) BAETHMANN, A., U. STEUDE,
S. HORSCH, W. BRENDDEL: The thiosulphate space (³⁵S) in
the ZNS of rats after ventriculo-
cisternal perfusion.

Pflüg.Arch.ges.Physiol. 316,
51 - 63 (1970).

- 7) BAETHMANN, A.,
KH.R. KOCZOREK, H.J. REULEN,
W. WESEMANN, H.F. HOFMANN,
A. ANGSTWURM, W. BRENDL: Die Beeinflussung des traumatischen Hirnödems durch Aldosteron, Aldosteronantagonisten und Dexamethason im Tierexperiment.
In: Bücherl, E.S. et al.: Postoperative Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes, 163 - 175.
F.K. Schattauer 1968
Stuttgart - New York.
- 8) BAKAERT, J.,
G. DEMEESTER: The influence of the infusion of potassium chloride on the cerebrospinal fluid concentration of potassium.
Arch.int.Physiol. 59, 393 - 394, (1951)
- 9) BERGEN, J.R.: Rat electrocorticogram in relation to adrenal cortical function.
Amer.J.Physiol. 164, 16 - 22, (1951)
- 10) BERGMAYER, H.U.: Methoden der enzym.Analyse.
Verlag Chemie, Weinheim, Bergstraße 1962
- 11) BITO, L.Z.,
M.W.B. BRADBURY and
H. DAVSON: Factors affecting the distribution of iodide and bromide in the central nervous system.
J.Physiol (London) 185, 323 - 354, (1966).
- 12) BITO, L.Z.: Blood brain barrier: evidence for active cation transport between blood and the extracellular fluid of brain.
Science 165, 81 - 83, (1969)
- 13) BRADBURY, M.W.B. and
C.R. KLEEMAN: Stability of the potassium content of cerebrospinal fluid and brain.
Amer.J.Physiol: 213, 519 - 528, (1967)

- 14) BRENDEL, W., H.J. REULEN: Die Kälteschwellung des Gehirns.
Langenbeck's Arch.Klin.Chir. 308, 903 (1964)
- 15) BRENDEL, W., A. BAETHMANN, H.J. REULEN: Die Bedeutung der Harnstoffwirkung beim Hirnödem.
Langenbeck's Arch.klin.Chir. 313, 790 (1965).
- 16) BRENDEL, W., H.J. REULEN: Kationentransport und experimentelles Hirnödem.
In : Transport und Funktion intracellulärer Elektrolyte 267 - 284.
Herausgeber: F. Krück
Urban & Schwarzenberg
München - Berlin - Wien (1967).
- 17) BUECHER, Th., R. CZOCK, W. LAMPRECHT, E. LATZKO: In: H.U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse. S. 253.
Verlag Chemie, Weilheim, Bergstraße (1962)
- 18) CLASEN, R.A., R.R. PROUTY, W.G. GINGHAM, F.A. MARTIN, G.M. HAAS: Treatment of experimental cerebral edema with intravenous hypertonic glucose, albumin and dextran.
Surg.Gynec.Obstet. 104, 591 (1967)
- 19) CRABBE, J.: Stimulation of active sodium transport by the isolated toad bladder with aldosterone in vitro.
J.clin.Invest. 40, 2103 - 2110 (1961)
- 20) CRABBE, J.: Stimulation of active sodium transport across the isolated toad bladder after injection of aldosterone to the animal.
Endocrinology 69, 673 (1961).

- 21) DANOWSKI, T.S.: Adrenal cortex and medulla.
Clin.Endocrinol.Vol 4
The Williams and Wilkins Company, Baltimore.
401, (1962)

- 22) DAVENPORT, V.D.: Relation between brain and plasma electrolytes and electroshock seizure thresholds in adrenalectomized rats.
Amer.J.Physiol. 156, 322 - 327
(1949)

- 23) DAVSON, H. and M. BRADBURY: Formation and Drainage of the Cerebrospinal Fluid Basic Concepts. p.p. 385 - 395.
In: "Cerebrospinal Fluid and the Regulation of Ventilation".
Brooks, C.Mc., F.F. Kao and B.B. Lloyd (eds.), Blackwell Sci.Publ., Oxford (1965)

- 24) EBEL, H., J.R. WOLFF, E. DORN, Th. GÜNTHER: Wirkung von Hormonen auf Elektrolytgehalt, ATP-ase und endoplasmatisches Retikulum im Rattenhirn.
Z.klin.Chem. 9, 249 - 256 (1971)

- 25) EDELMAN, I.S., G.M. FIMOGNARI: On the biochemical mechanism of action of aldosterone.
Recent Progr.Hormone Res. 24, 1
(1968).

- 26) ELLIOT, K.H.C., S. YRARRAZANAL: An effect of adrenalectomy and cortisone on tissue permeability in vitro.
Nature (London) 169, 416 (1952).

- 27) ELLIOT, K.H.C. and H. JASPERS: Measurement of experimentally induced brain swelling and shrinkage.
Amer.J.Physiol. 157, 122 (1949).

- 28) FIMOGNARI, G., G.A. PORTER, I.S. EDELMAN: The role of the tricarboylic acid cycle in the action of aldosterone on sodium transport.
Biochem.Biophys.Acta Amsterdam 135, 89 - 99 (1967).
- 29) FRENCH, L.A., J.H.GALICICH: The use of steroids for control of cerebral edema.
Clin.Neurosurg. 10, 212 - 233 (1964).
- 30) GALICICH, H.J., L.A.FRENCH: Use of dexamethasone in treatment of cerebral edema resulting from brain tumors.
Amer.Practitioner and Digest of Treatment 12, Nr. 3, 169 - 174 (1961).
- 31) GALICICH, J.H., L.A.FRENCH, J.C. MELBY: Use of dexamethasone in treatment of cerebral edema associated with tumors.
Lancet 81, No. 2, 46 - 53 (1961).
- 32) GALLAGHER, B.B. and G.H. GLASER: Seizure threshold, adrenalectomy and sodium-potassium stimulated ATP-ase in rat brain.
J. Neurochem. 15, 525 - 528 (1968).
- 33) GERSCHENFELD, H.M., F.WALD, J.A. ZADUNAISKY, E.D.P. DE ROBERTIS: Function of astroglia in the water-ion metabolism of the central nervous system.
Neurology 9, 412 (1959).
- 34) GOTSHALL, R.W. and S.J. LeBRIE: Water and electrolyte distribution in adrenalectomized-nephrectomized rats.
Amer.J.Physiol. 223, 198 (1972).
- 35) GRENNELL, R.G., E.C. McGAWLEY: Central nervous system resistance. III. The effect of adrenocortical substances on the central nervous system.
J. Neurosurg. 4, 503 (1947).

- 36) HIERHOLZER, K.,
M. WIEDERHOLT, H. STOLTE: Hemmung der Natriumresorption
im proximalen und distalen Kon-
volut adrenaletomierter Ratten.
Pflüg.Arch.ges.Physiol. 291, 43,
(1966).
- 37) HÜBENER, H.J., W.H. STAIB: Biochemie der Nebennierenrinden-
hormone.
Stuttgart, G.Thieme (1965).
- 38) ISHII, S., E. TANI: Electronmicroscopic study of
the blood-brain-barrier in
brain swelling.
Acta Neuropath. 1, 474 - 488
(1962).
- 39) KINNE, R., R. KIRSTEN: Der Einfluß von Aldosteron auf
die Aktivität mitochondrialer
und cytoplasmatischer Enzyme in
der Rattenniere.
Pflüg.Arch.ges.Physiol. 300,
244 - 254 (1968).
- 40) KLATZO, I.: Neuropathological aspects of
brain edema.
J.Neuropath.Exp.Neurol. 26,
1 - 14 (1967).
- 41) KOCZOREK, K.H.,
H. ANGSTWURM, A. BAETHMANN,
D. ENGELHARDT, H.J. REULEN,
P. SCHMIEDEK, W. VOGT,
B. SIMON, E. FRICK,
W. BRENDL: Aldosteronausscheidung beim
Pseudotumor cerebri - einer
klinischen Form des Hirnödems
unbekannter Ursache.
In: E.S. Bücherl, F. Krück,
W. Leppla, F. Scheler.
Postoperative Störungen des Elek-
trolyt- und Wasserhaushaltes.
Pathophysiologie und Therapie.
F.K. Schattauer-Verlag
Stuttgart - New York (1968)
- 42) LEIDERMAN, P.H. and
R. KATZMAN: Effect of adrenalectomy desoxy-
corticosterone and cortisone on
brain potassium exchange.
Amer.J.Physiol.175, 271 - 275
(1953)

- 43) LITTERIA, M. and
S. SCHAPIRO:
Brain water: regional changes during the estrous cycle in the rat.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 136, 73 - 74 (1971).
- 44)) LOSERT, W., C. SENFT,
G. SENFT:
Extrarenale Wirkungen des Aldosterons und der Spirolactone.
Naunyn-Schmiedebergs-Archiv exp.Path.Pharmak. 248, 450 (1964).
- 45) LOSERT, W., R. SITT,
G. SENFT, K. von BERGMANN und G. SCHULZ:
Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus des Aldosterons.
Naunyn-Schmiedebergs-Archiv exp.Path.Pharmak. 257, (3) 309 (1967).
- 46) LUSE, S.A.:
Electron microscopic observations of the central nervous system.
J.Biophys.Biochem.Cytol. 2, 531 (1956).
- 47) MATSON, D.D.:
Treatment of cerebral swelling.
New Engl.J.Med. 272, 626 (1965).
- 48) MATTOX, V.R., H.L. MASON,
A. ALBERT:
Isolation of a sodium-retaining substance from beef adrenal extract.
Proceed. of the Staff meetings of the Mayo-Clinic 28, 569 (1953).
- 49) POLLAY, M.:
CSF-transport and the thiocyanate-space of the brain.
Amer.J.Physiol. 210, 275 (1966).
- 50) PORTER, G.A., R. BOGOROCH,
I.S. EDELMAN:
On the mechanism of action of aldosterone on sodium transport. The role of RNA-synthesis.
Proc.Nat.Acad.Sci.(Wash.) 52, 1326 (1964).

- 51) PRADOS, U., R.L. STRAWGER, W. FEINDEL: Studies of cerebral edema. II. Reaction of the brain to exposure of air, physiologic changes.
Arch.Neurol.Psych. 54, 200 (1945).
- 52) RALL, D.P., W.W. OPPELT, C.S. PATLAK: Extracellular space of brain as determined by diffusion of inulin from the ventricular system.
Life sci. 2, 43 (1967).
- 53) RASMUSSEN, T., D.R. GUTLATI: Cortisone in the treatment of postoperative cerebral edema.
J.Neurosurg. 19, 535 (1962).
- 54) REULEN, H.J.: Wasser- und Elektrolytveränderungen nach experimenteller Commotio bei der Ratte.
Inaug.Dissert. München 1962.
- 55) REULEN, H.J., H.E. HOFMANN, A. BAETHMANN: Die Beeinflussung des experimentellen traumatischen Hirnödems bei der Ratte mit einer Nikotinsäure-Theophyllin-Verbindung.
Z.ges.exp.Med. 138, 246 (1964)
- 56) REULEN, H.J., U. STEUDE, F. MEDZIHRADSKY, K. MESSMER: Kälteschwellung und Energiestoffwechsel des Gehirns in tiefer Hypothermie von 1 bis 4 Grad C, bei isolierter Hirnperfusion.
Langenbecks Arch. für klin. Chir. 316, 908 (1966).
- 57) REULEN, H.J., W. BRENDEL: Das intrazelluläre Ödem der grauen Substanz.
In: Hydrodynamik, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt im Liquor und Nervensystem.
Herausgeber: G.Kienle (1967)
G.Thieme-Verlag, Stuttgart.

- 58) REULEN, H.J., U. STEUDE,
W. BRENDDEL: Die Blutdruckabhängigkeit des cerebralen Energiestoffwechsels bei extrakorporalem Kreislauf. Thoraxchirurgie 14, 5, 413 (1966).
- 59) REULEN, H.J.: Energetische Störung des Kationentransportes als Ursache des intrazellulären Hirnödems. Habil.Schrift, Mainz (1967).
- 60) REULEN, H.J., W. BRENDDEL: Pathophysiologie und Therapie des posttraumatischen Hirnödems. Melsunger Med.Mitteilungen 39, 105, 177 (1965).
- 61) ROBINSON, J.R.,
R.A. Mc CANOE: Watermetabolism Ann.Rev.Physiol. 14, 115 (1932).
- 62) SHARP, G.W.G., A. LEAF: Mechanism of action of aldosterone. Physiol.Review 46, 593 (1966).
- 63) SPEIRS, R.S., S.A. SIMPSON
and J.F. TAIT: Certain biological activities of cristalline electrocortin. Endocrinology 55, 233 (1954).
- 64) STERN, T.N., V.V. COLE,
A.C. BASS and
R.R. OVERMANN: Dynamic aspects of sodium metabolism in experimental adrenal insufficiency using radioactive sodium. Amer.J.Physiol. 164, 437 - 449 (1951).
- 65) STEUDE, U.: Die Veränderungen der Elektrolyt- und Metabolitkonzentrationen im Gehirn nach normovolämischer Blutdrucksenkung und ihre Reversibilität. Inaug.Dissert. München 1968.

- 66) STREICHER, E.:
The thiocyanate space of rat brain in experimental cerebral edema.
J.Neuropath.exp.Neurol. 21, 473 (1962).
- 67) TIMIRAS, P.S.,
D.M. WOODBURY,
L.S. GOODMAN:
Effect of adrenalectomy, hydrocortisone acetate and desoxycorticosterone acetate on brain excitability and electrolyte distribution.
J.Pharmacol.Exp.Therap. 112, 80 - 93 (1954).
- 68) TORACK, R.M., R.D. TERRY,
H.M.H. ZIMMERMANN:
Swelling produced by triethyl tin poisoning compared with that in human brain.
Amer.J.Path. 36, 273 (1960).
- 69) TORACK, R.M., R.D. TERRY,
H.M. ZIMMERMANN:
The fine structure of cerebral fluid accumulation.
I. Swelling secondary to cold injury.
Amer.J.Path. 35, 1135 (1959)
- 70) ULE, G., F.W. KOLKMANN:
Zur Ultrastruktur des perifokalen und histotoxischen Hirnödems bei der Ratte.
Untersuchungen an der Groß- und Kleinhirnrinde.
Acta Neuropath. 1, 519 (1962).
- 71) VAN HARREVELD, A.,
H. COLLEWIJN and
S.K. MALHOTRA:
Water, electrolytes and extracellular space in hydrated and dehydrated brains.
Amer.J.Physiol. 210, 251 (1966).
- 72) VAN HARREVELD, A.,
CROWELL and S.K. MALHOTRA:
A study of extracellular space in central nervous tissue by freeze substitution.
J.Cell.Biol. 25, 117 (1965).

- 73) WIEDERHOLT, M., H. STOLTE, Mikropunktionsuntersuchungen
J.P. BRECHT, K. HIERHOLZER: über den Einfluß von Aldosteron,
Cortison und Dexamethason auf
die renale Natriumresorption
adrenalektomierter Ratten.
Pflüg.Arch. 292, 316 (1966).
- 74) WOODBURY, D.M., A. KOCH: Effects of aldosterone and des-
oxycorticosterone on tissue
electrolytes.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 94, 720
(1957).
- 75) WOODBURY, D.M., Effects of steroids on the cen-
A. VERNADAKIS: tral nervous system.
Methods in Hormone Research 5,
1 - 57 (1966).

Lebenslauf

Am 15.2.1944 wurde ich als Sohn des damaligen Privatdozenten für Chirurgie, an der Universität Greifswald, Dr.med.habil. Kurt H o r s c h und seiner Ehefrau Lissi, geb. Bross, in Greifswald geboren.

Im August 1946 Übersiedlung in den Schwarzwald, wo mein Großvater als Landarzt tätig war.

Im Herbst 1950 Eintritt in die Volksschule in Feldrennach, Krs. Calw.

1954 bis 1964 Schulausbildung am Gymnasium in Neuenbürg/Enz, dort Abitur am 22.2.1964.

Von Sommersemester 1964 bis Wintersemester 1964/65 Medizinstudium in Freiburg i.Br., dort Vorphysikum im April 1965.

Im Sommersemester 1965 Studium in Genf.

Von Wintersemester 1965 bis Sommersemester 1970 Medizinstudium in München: Oktober 1967 Physikum, am 1. Februar 1971 Abschluß der Ärztlichen Prüfung an der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Von Februar bis Juli 1971 Medizinalassistent an der II.Med. Klinik der Universität München.

Von September 1971 bis Januar 1972 Medizinalassistent an der Chirurgischen Klinik der Universität München.

Ab Februar 1972 Assistent an der Chirurgischen Klinik der Universität München bei Prof. R. Zenker.

Seit April 1973 Assistent an der Chirurgischen Klinik der Universität München bei Prof. G. Heberer.

Seit 19. Dezember 1969 bin ich verheiratet mit Christine Horsch, geb. de Montal-Filippi.

Herrn Professor Dr.Dr.W. B r e n d e l möchte ich für die Anregung zu dieser Arbeit und die Überlassung des Arbeitsplatzes an seinem Institut danken.

Für die Unterstützung bei der Ausarbeitung und der Durchsicht der Arbeit möchte ich besonders Herrn Dr.A. B a e t h m a n n danken.

Mein Dank gilt ebenfalls Fräulein B. Alzner, die mir bei der statistischen Ausarbeitung half.

